

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1926

THÈSE

322

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Jean BOUILLOT 

Né le 20 juin 1888 à Paris

Pharmacien supérieur, Licencié ès-Sciences

Ex-Interne en Pharmacie, Médaille d'Or des Hôpitaux de Paris

Préparateur à la Faculté de Pharmacie de Paris

ÉTUDE

DE

QUELQUES SELS DE STRYCHNINE

UTILISÉS EN THÉRAPEUTIQUE

Président : M. TIFFENEAU, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE LOUIS ARNETTE

2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

1926

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1926

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Jean BOUILLOT :

Né le 20 juin 1888 à Paris

Pharmacien supérieur, Licencié ès-Sciences

Ex-Interne en Pharmacie, Médaille d'Or des Hôpitaux de Paris

Préparateur à la Faculté de Pharmacie de Paris

ÉTUDE

DE

QUELQUES SELS DE STRYCHNINE
UTILISÉS EN THÉRAPEUTIQUE

Président : M. TIFFENEAU, Professeur

PARIS

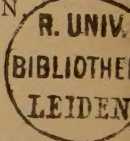
LIBRAIRIE LOUIS ARNETTE

2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

1926

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	NICOLAS.
Anatomie médico chirurgicale	CUNÉO.
Physiologie	ROGER.
Physique médicale	STROHL.
Chimie organique et chimie générale	DESGREZ.
Bactériologie	LEMIERRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	Marcel LABBÉ
Pathologie médicale	SICARD.
Pathologie chirurgicale	LECENE.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	PRENANT.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	CARNOT.
Hygiène	Léon BERNARD.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MENETRIER.
Pathologie expérimentale et comparée	RATHERY.
	GILBERT.
	BEZANÇON.
Clinique médicale.	ACHARD.
	WIDAL.
Hygiène et clinique de la première enfance	MARFAN.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JEANSELME.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	TESSIER.
	DELBET.
Clinique chirurgicale.	HARTMANN.
	LEJARS.
Clinique ophtalmologique	GOSSET.
Clinique urologique	TERRIEN.
	LEGUEU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	BRINDEAU.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale	DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Professeur sans chaire	ROUVIÈRE.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ABRAMI . . .	Pathologie médicale.
ALGLAVE . . .	Pathologie chirurgicale.
AUBERTIN . . .	Pathologie médicale.
BASSET . . .	Pathologie chirurgicale.
BAUDOUIN . . .	Pathologie médicale.
BINET	Physiologie.
BLANCHETIERE . . .	Chimie biologique.
BRANCA	Histologie.
BRULÉ	Pathologie médicale.
BUSQUET . . .	Pharmacologie et matière médicale.
CADENAT . . .	Pathologie chirurgicale.
CHAMPY . . .	Histologie.
CHIRAY . . . }	Pathologie médicale.
CLERC }	
DEBRÉ	Hygiène.
I. de JONG . . .	Anatomie pathologique.
DUVOIR . . .	Médecine légale.
ECALLE . . .	Obstétrique.
FIESSINGER }	Pathologie médicale.
FOIX }	
GARNIER . . .	Pathologie expérimentale.
HARVIER . . .	Pathologie médicale.
HEITZ-BOYER	Urologie.

MM

HOVELACQUE	Anatomie.
JOYEUX . . .	Parasitologie.
LABBÉ(Henri).	Chimie biologique.
LARDENNOIS.	Pathologie chirurgicale.
LE LORIER. . .	Obstétrique.
LEMAITRE. . .	Oto-rhino-laryngologie
N.	Pathologie médicale.
LEVY-SOLAL.	Obstétrique.
LHERMITTE . .	Pathologie mentale.
LIAN.	Pathologie médicale.
MATHIEU . . .	Pathologie chirurgicale.
METZGER. . .	Obstétrique.
MOCQUOT . . }	Pathologie chirurgicale
MONDOR. . . }	
MOURE. . . .	
MULON. . . .	Histologie.
PHILIBERT. . .	Bactériologie.
RIBIERRE . . .	Pathologie médicale.
RICHET Fils . .	Physiologie.
TANON	Pathologie médicale.
VAUDESCAL . .	Obstétrique.
VERNE	Histologie.
VILLARET . . .	Pathologie médicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

GOUGEROT. . .	Pathologie médicale.
GUÉNIOT. . .	Obstétrique.

MM.

REFFERER. . .	Histologie.
---------------	-------------

— IV. AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE

à titre permanent

MM.		MM.	
AUVRAY . . .	} Clinique chirurgicale.	LÉRÉ	} Clinique médicale.
CHEVASSU . .		LÉPER	
LAIGNEL-LAVASTINE . .	Clinique médicale.	PROUST	Clinique chirurgicale.
LEREBOULLET	Clinique médicale infantile.	N...	Clinique médicale.
		SCHWARTZ . .	Clinique chirurgicale.

V. — CHARGÉS DE COURS

MM. MAUCLAIRE, agrégé	}	Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY		Stomatologie.
CHAILLEY-BERT		Education physique.
LEDOUX-LEBARD		Radiologie clinique.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA MÈRE

A MONSIEUR LE PROFESSEUR GUIGNARD

Membre de l'Institut et de l'Académie de Médecine
Commandeur de la Légion d'Honneur
Doyen honoraire de la Faculté de Pharmacie de Paris

Hommage de gratitude et de respectueux dévouement.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR GUERBET

Chevalier de la Légion d'Honneur
Professeur de Toxicologie à la Faculté de Pharmacie de Paris
Pharmacien en chef de l'Hôtel Dieu

Hommage de respect et de reconnaissance.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR MARFAN

Membre de l'Académie de Médecine
Commandeur de la Légion d'Honneur
Médecin de l'Hospice des Enfants-assistés

*En témoignage de ma profonde ad-
miration et de mon respectueux
attachement.*

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR TIFFENEAU

Pharmacien en chef de l'Hôpital Boucicaut

En hommage respectueux et en remerciement pour l'honneur qu'il nous fait en acceptant la présidence de notre thèse.

AVANT-PROPOS

Le présent travail a pour objet l'étude des combinaisons de la strychnine avec les acides arsénique, méthylarsinique, glycérophosphorique et cacodylique, utilisées en thérapeutique.

La pharmacopée française ne mentionne qu'un seul dérivé de la strychnine : le sulfate neutre ou officinal, sel renfermant 78,04 % d'alcaloïde. Cependant l'arséniate, le méthylarsinate, le glycérophosphate et surtout le cacodylate de strychnine, sont souvent utilisés en thérapeutique et on peut se procurer très facilement ces produits dans le commerce.

Or l'acide arsénique peut, théoriquement du moins, donner trois sels de strychnine ; l'acide méthylarsinique et l'acide glycérophosphorique peuvent en donner chacun deux. Il était donc intéressant de préciser la nature exacte des sels fournis par l'industrie pharmaceutique, d'étudier leur composition chimique pour bien fixer leur teneur en alcaloïde, de signaler leurs caractères, et d'en faire l'étude toxicologique. La nécessité d'une telle mise au point, qui permet de fixer la posolo-

gie des sels de strychnine du commerce est évidente, si on songe à la toxicité très élevée de tous les dérivés de la strychnine.

Notre travail comprend deux parties distinctes :

La première partie est consacrée à l'étude chimique des sels commerciaux. Nous avons pu ainsi identifier le méthylarsinate et l'arséniate de strychnine du commerce avec les sels monobasiques qui ont fait de notre part l'objet d'une étude antérieure. Le glycérophosphate de strychnine du commerce correspond au dérivé décrit par Rogier en 1912.

L'analyse de plusieurs échantillons de cacodylate de strychnine commercial nous a montré au contraire que la composition de ce dérivé n'était pas constante. Nous avons repris l'étude de ce sel et essayé de préparer un cacodylate de strychnine défini. Nous n'avons pu y parvenir, et nous avons dû conclure que les cacodylates de strychnine vendus dans le commerce n'étaient que des mélanges. Ce produit ne devrait donc plus être employé en thérapeutique.

Dans la seconde partie de notre travail, nous avons fait une étude toxicologique rapide de ces différents sels, en utilisant une méthode récemment indiquée. Nous avons pu ainsi comparer leur toxicité.

Ce travail a été effectué dans le laboratoire de Monsieur le Pr Guerbet, à la Faculté de Pharmacie de Paris. Nous sommes heureux de pouvoir lui témoigner ici notre respect, l'assurer de notre gratitude et le remercier de ses conseils.

PREMIÈRE PARTIE

Etude chimique des sels commerciaux

CHAPITRE PREMIER

ETUDE DE L'ARSENIATE DE STRYCHNINE DU COMMERCE

Ce sel est assez utilisé en thérapeutique. On trouve dans le commerce de l'arséniate de strychnine pur et des granules d'arséniate de strychnine. Il est très utilisé en médecine vétérinaire, où comme l'a signalé M. Kohn-Abrest, on le substitue volontiers au sulfate. Il a servi au dopping des chevaux.

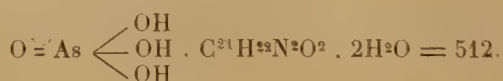
L'acide arsénique étant tribasique peut théoriquement donner trois sels de strychnine avec une base monoacide telle que la strychnine. Nous avons montré dans un travail précédent que l'arséniate tribasique de strychnine n'existait pas, et nous avons décrit :

1° l'arséniate monobasique cristallisant avec deux molécules d'eau et renfermant 65,23 % de strychnine et 27,73 % d'acide arsénique. Ce sel se dissout sans décomposition dans 23 parties d'eau.

2° l'arséniate bibasique, cristallisant avec six molécules d'eau et renfermant 72,76 % de strychnine et 15,46 % d'acide arsénique.

Ce sel se dissocie dans l'eau en arséniate monobasique et strychnine libre, mais il est soluble sans décomposition dans l'alcool fort.

Nous allons montrer que le sel du commerce s'identifie avec l'arséniate monobasique, dont nous rappelons les propriétés caractéristiques. L'arséniate monobasique pur répond à la formule :



Ce qui correspond à une teneur :

en acide arsénique de 27,73 %

en strychnine de 65,23 %

en eau de 7,03 %.

Il cristallise de sa solution aqueuse en aiguilles incolores groupées en houppes. Soluble à 25° dans 23 parties d'eau, il se dissout dans 250 parties d'alcool à 95°. Il est à peine soluble dans le chloroforme et dans l'éther. Il est lévogyre, $\alpha_D = - 21^{\circ}65$.

Il brûle sans résidu sur la lame de platine en dégageant une odeur alliagée. La solution aqueuse, acide au tournesol, fournit certaines réactions des arséniates :

L'azotate d'argent la précipite en rouge brique, le nitrate d'urane en jaune pâle, le sulfate de cuivre en bleu verdâtre, le molybdate d'ammoniaque et la mixture magnésienne la précipitent aussi. Elle donne des précipités avec les réactifs des alcaloïdes, et on peut effectuer directement avec cette solution aqueuse, les réactions classiques de la strychnine.

Composition de l'arséniate de strychnine commercial

Pour déterminer la composition chimique du sel commercial nous avons dosé séparément l'arsenic et la strychnine. Les produits que nous avons examinés étaient tous incolores et bien cristallisés. Certains échantillons étaient plus ou moins riches en eau que d'autres, aussi avons-nous pratiqué le dosage de l'arsenic et de la strychnine après dessiccation à 100°-110°.

Méthodes d'analyse utilisées

1° Dosage de l'arsenic

Ce dosage ne peut être effectué qu'après destruction préalable de la matière organique. Nous avons utilisé la méthode de dosage de l'arsenic dans les composés organiques indiquée par M. Kohn Abrest. Nous avons observé qu'il était préférable dans le cas particulier des sels de strychnine où la quantité de matière organique est assez considérable, d'augmenter un peu la quantité de nitrate de magnésie indiquée par l'auteur

et de chauffer lentement au rouge franc pour obtenir une destruction parfaite de la matière organique.

Avec ces légères modifications de détail, la méthode nous a fourni de bons résultats, et nous l'avons utilisée pour tous les sels de strychnine et d'arsenic que nous avons étudiés. Nous allons indiquer le mode opératoire que nous avons suivi :

Une prise d'essai de 0.20, séchée et pulvérisée est placée dans un creuset de porcelaine à couvercle. On ajoute 10 cc. de solution de nitrate de magnésie pur à 20-% et 0 gr. 20 de magnésie calcinée légère. On évapore à l'étuve à 110° jusqu'à ce que le mélange bien desséché rougissoe fortement par suite d'un commencement de décomposition du nitrate de magnésie. On couvre alors le creuset et on l'introduit dans le four à moufle froid. On chauffe progressivement au rouge franc qu'on maintient pendant 20 minutes. On laisse refroidir. Il ne se perd pas trace d'arsenic. Les cendres obtenues sont blanches et légères. On les dissout dans 30 cc. d'acide chlorhydrique à 150 gr. par litre en chauffant au bain marie.

On ajoute 7 gr. 50 d'iodure de potassium et on laisse encore 5 minutes au bain marie.

On refroidit la liqueur dans un courant d'eau, puis on la décolore avec une solution d'hyposulfite de soude qui n'a pas besoin d'être titrée. Il est préférable de ne pas employer d'empois d'amidon. Cet indicateur donne dans ce cas comme l'a signalé M. Fleury une coloration rouge violacé qui rend le virage difficile à saisir. On neutralise ensuite avec du bicarbonate de soude.

On titre enfin le composé arsénieux formé avec une solution titrée d'iode. Nous nous sommes servi de la solution d'iode N/20 qui permet d'atteindre facilement sans indicateur le terme de la réaction : un centimètre cube d'iode N/20 correspond à 0.001875 d'arsenic.

2° Dosage de la strychnine

Nous avons employé la méthode par pesée, la plus simple et la plus exacte pour les sels de strychnine, puisque cette base, pratiquement insoluble dans l'eau, est très soluble dans le chloroforme et cristallise anhydre.

Une prise d'essai de 0 gr. 20 à 0 gr. 50 est dissoute dans l'eau. On ajoute un peu plus que la quantité de soude théoriquement nécessaire pour mettre en liberté l'alcaloïde puis on agite avec 10 cc. de chloroforme dans une ampoule à robinet. On laisse déposer, on décante la liqueur chloroformique. On épuise une deuxième fois avec 10 cc. de chloroforme ; puis deux fois de suite avec 5 cc.

On réunit les liqueurs chloroformiques. On les lave avec 10 cc. d'eau distillée. On laisse déposer. On décante exactement le chloroforme dans un vase taré. On évapore à l'étuve, d'abord à basse température, puis on sèche à 105°. Il vaut mieux pratiquer l'évaporation dans un flacon de forme haute plutôt que dans un cristalliseur, car, comme l'a signalé M. Barthe, la strychnine se détache parfois des parois du vase au cours de la dessiccation à 105° et est projetée hors du vase, ce qui occasionne des pertes.

Nous rapportons maintenant les résultats de l'analyse au moyen de ces méthodes de quelques échantillons d'arséniate de strychnine commercial de provenance différente.

Echantillon A

DOSAGE DE LA STRYCHNINE :	I	II
Prise d'essai	0.211	0.305
Trouvé	0.146	0.2132
Calculé pour le sel anhydre . .	0.148	0.214

DOSAGE DE L'ARSENIC :	I	II
Prise d'essai	0.203	0.210
Trouvé	0.0311	0.0328
Calculé pour le sel anhydre . .	0.0319	0.033

POUVOIR ROTATOIRE SPÉCIFIQUE (dans l'eau) : $\alpha_D = -21^{\circ}5$
 $(p = 1.201 \quad V = 50 \quad A = -1^{\circ}2' \quad T = 25^{\circ} \quad l = 2)$

Echantillon B

DOSAGE DE LA STRYCHNINE :	I	II
Prise d'essai	0.222	0.154
Trouvé	0.1535	0.106
Calculé pour le sel anhydre . .	0.155	0.108

DOSAGE DE L'ARSENIC :	I	II
Prise d'essai	0.2015	0.205
Trouvé	0.0311	0.0326
Calculé pour le sel anhydre . .	0.0317	0.0322

POUVOIR ROTATOIRE SPÉCIFIQUE (dans l'eau) : $\alpha_D = -21^{\circ}3$
 $(p = 1.2326 \quad V = 50 \quad l = 2 \quad A = -1^{\circ}3' \quad T = 25^{\circ})$

Echantillon C

DOSAGE DE LA STRYCHNINE :	I	II
Prise d'essai	0.257	0.181
Trouvé.....	0.1785	0.1262
Calculé pour le sel anhydre..	0.0180	0.127

DOSAGE DE L'ARSENIC :	I	II
Prise d'essai	0.204	0.2005
Trouvé.....	0.0322	0.0311
Calculé pour le sel anhydre..	0.0321	0.0315

POUVOIR ROTATOIRE SPÉCIFIQUE (dans l'eau) : $\alpha_D = -21^{\circ}4$
 (A = $-52'$ $p = 1.01$ $V = 50$ $l = 2$ $T = 25^{\circ}$)

Echantillon D

DOSAGE DE LA STRYCHNINE :	I	II
Prise d'essai	0.213	0.302
Trouvé.....	0.147	0.211
Calculé pour le sel anhydre..	0.149	0.2119

DOSAGE DE L'ARSENIC :	I	II
Prise d'essai	0.198	0.201
Trouvé.....	0.0311	0.0318
Calculé pour le sel anhydre..	0.0311	0.0316

POUVOIR ROTATOIRE SPÉCIFIQUE (dans l'eau) : $\alpha_D = -22^{\circ}$
 (A = $-58'$ $p = 1.002$ $V = 50$ $l = 2$ $T = 25^{\circ}$)

Tous les échantillons examinés étaient solubles dans 25 parties d'eau distillée et dans l'alcool, insolubles dans l'éther. Ils brûlaient sans résidu sur la lame de platine. Ils ne renfermaient pas trace de sulfate de strychnine.

On peut donc conclure de ces analyses que l'arséniate de strychnine commercial est toujours constitué par de l'arséniate monobasique de strychnine sensiblement pur, jamais par de l'arséniate bibasique.

Il renferme donc pour cent parties :

65,23 de strychnine et 27,73 d'acide arsénique.

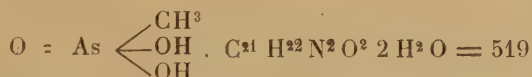
La posologie doit être fixée d'après cette composition.

CHAPITRE SECOND

ETUDE DU MÉTHYLARSINATE DE STRYCHNINE

Le méthylarsinate de strychnine a fait précédemment de notre part l'objet d'une étude complète qui nous a conduit aux conclusions suivantes :

1° L'acide méthylarsinique se combine molécule à molécule avec la strychnine pour donner un composé défini : le méthylarsinate acide ou monobasique, sel cristallisant avec deux molécules d'eau et répondant par suite à la formule :



Ce qui correspond à 65,49 o/o de strychnine et 14 o/o d'arsenic ou 27,45 o/o d'acide méthylarsinique.

2° Bien que l'acide méthylarsinique soit bibasique il ne donne pas de sel neutre de strychnine. Quand on essaie de fixer deux molécules de strychnine sur une mo-

lécule d'acide méthylarsinique, soit par une méthode directe soit par une méthode indirecte, on obtient toujours le méthylarsinate acide que nous avons décrit. La moitié de la strychnine mise en œuvre, n'entrant pas en combinaison reste à l'état libre. Les méthylarsinates neutres décrits par différents auteurs ne sont pas des composés définis.

Rappelons les propriétés du méthylarsinate acide de strychnine pur :

Ce sel est dimorphe. Il cristallise en effet de sa solution dans l'alcool fort en petites tables parallélipédiques. Dans l'alcool faible et dans l'eau, il cristallise au contraire en aiguilles souvent groupées en houppes soyeuses.

Il est incolore. Il se dissout dans 20 parties d'eau à 20° et 150 parties d'alcool à 95° froid. Il est plus soluble dans l'alcool bouillant, peu soluble dans le chloroforme, presque insoluble dans l'éther pur. Il se conserve bien à la température ordinaire mais s'altère beaucoup quand on le chauffe au-dessus de 60°, brunit, perd l'aspect cristallin ; à 100° la décomposition paraît complète.

Il est lévogyre. Son pouvoir rotatoire spécifique en solution aqueuse à 5 % est $\alpha_D = -21^\circ$. Il brûle sans résidu sur la lame de platine en dégageant une odeur de cacodyle. La solution aqueuse au centième fournit les réactions générales des méthylarsinates : l'azotate d'argent donne un précipité blanc, cristallin en présence d'un excès de réactif. Le bichlorure de mercure et le ni-

trate de plomb donnent des précipités blancs. L'azotate d'urane donne un précipité jaune pâle.

Les réactifs généraux des alcaloïdes précipitent aussi la solution aqueuse de méthylarsinate, et on peut effectuer les réactions classiques de la strychnine directement avec cette solution.

Composition du méthylarsinate de strychnine commercial

Les analyses que nous rapportons ici ont été effectuées sur des échantillons commerciaux de diverses provenances. Nous avons dosé la strychnine et l'arsenic. Nous avons déterminé le pouvoir rotatoire spécifique en solution aqueuse à 5 % et parfois enfin nous avons complété l'analyse par le titrage de l'acide méthylarsinique.

Le dosage de l'eau de cristallisation ne peut être effectué exactement avec les méthodes ordinaires : le sel ne perd pas toute son eau dans le vide sulfurique et d'autre part on ne peut, nous l'avons déjà dit, le dessécher à 100-105° à l'air libre. Nous avons employé la dessiccation à 50°-60°, sous une pression réduite à 20 millimètres, en faisant passer pendant toute la durée de la dessiccation un courant d'air sec sur le produit placé en couche mince dans une nacelle. Cette opération s'effectue facilement avec l'appareil que nous avons décrit dans un travail précédent. La dessiccation s'effectue ainsi rapidement, le produit desséché est très blanc, il ne paraît nullement altéré mais il est très avide d'eau.

Le dosage de l'arsenic et de la strychnine ont été effectués en employant les méthodes que nous avons décrites pour l'arséniate de strychnine.

Le titrage de l'acide méthylarsinique ne peut être effectué avec les indicateurs colorés ordinairement utilisés pour les acides bibasiques : cet acide a en effet deux acidités inégales, l'une forte et l'autre faible, de telle façon que l'hélianthine et la phthaléine sont inutilisables. M. Astruc a montré que l'acide méthylarsinique se conduisait avec le bleu C. 4. B. Poirier comme un acide bibasique et avec l'acide rosolique comme un acide monobasique. Nous n'avons pu cependant utiliser le bleu Poirier qui est comme l'a signalé M. Mestrezat un indicateur infidèle. L'acide rosolique nous a fourni au contraire de bons résultats. Voici le mode opératoire suivi :

Une prise d'essai d'un gramme environ, pesée avec précision après dessiccation est introduite dans un ballon jaugé de 100 cc. On ajoute 25 à 30 cc. d'eau pour dissoudre, puis 50 cc. de soude N/10. On complète à 100 cc. avec de l'eau distillée. On filtre la liqueur pour séparer la strychnine précipitée. On prélève 50 cc. du filtrat correspondant à la moitié du sel mis en œuvre et à 25 cc. de soude N 10. On ajoute IV gouttes de solution alcoolique d'acide rosolique et on titre la soude en excès avec de l'acide sulfurique N/10 qu'on verse goutte à goutte dans la liqueur rouge jusqu'à virage au jaune.

Soit N le nombre de centimètres cubes d'acide sulfurique utilisés. La quantité d'acide méthylarsinique contenue dans la prise d'essai est $(25-N) 0.014$.

Le dosage des éléments ainsi pratiqué dans les divers échantillons commerciaux nous a fourni les mêmes résultats pour tous ces échantillons et nous a montré qu'on pouvait identifier le sel du commerce avec le méthylarsinate acide pur que nous avons décrit en 1922 et dont nous venons de rappeler la composition. Voici d'ailleurs les résultats de ces analyses.

Echantillon A

Sel cristallisé, incolore, soluble dans 15 à 20 parties d'eau.

1° POUVOIR ROTATOIRE SPÉCIFIQUE : $a_D = -21^\circ$

$$(l = 2 \quad T = 25^\circ \quad p = 5 \quad V = 100 \quad A = -2'6')$$

2° DOSAGE DE LA STRYCHNINE :

	I	II
Prise d'essai.....	0.205	0.321
Trouvé.....	0.133	0.2075
Calculé.....	0.134	0.210

3° DOSAGE DE L'ARSENIC :

	I	II
Prise d'essai.....	0.20	0.20
Trouvé.....	0.0296	0.0296
Calculé.....	0.0294	0.0294

4° DOSAGE DE L'EAU DE CRISTALLISATION :

	I	II
Prise d'essai.....	0.601	1.004
Trouvé.....	0.04	0.071
Calculé pour 2 H ² O.....	0.042	0.0707

Echantillon B

Sel cristallisé. Incolore. Soluble dans 20 parties d'eau.

1° POUVOIR ROTATOIRE SPÉCIFIQUE : $\alpha_D = -20^{\circ}66$

$$(A = -2^{\circ}3' \quad l = 2 \quad T = 20^{\circ} \quad V = 100 \quad p = 5)$$

2° DOSAGE DE LA STRYCHNINE :	I	II
Prise d'essai	0.230	0.253
Trouvé	0.150	0.163
Calculé	0.150	0.165

3° DOSAGE DE L'ARSENIC :	I	II
Prise d'essai	0.20	0.20
Trouvé	0.0292	0.0294
Calculé	0.0294	0.0294

4° DOSAGE DE L'EAU :	I	II
Prise d'essai	0.901	1.001
Trouvé	0.064	0.072
Calculé pour 2 H ² O	0.0635	0.0705

Echantillon C

Sel cristallin, incolore, soluble dans 15 parties d'eau.

1° POUVOIR ROTATOIRE SPÉCIFIQUE : $\alpha_D = -20^{\circ}33$

$$(A = -2^{\circ}2' \quad l = 2 \quad T = 20^{\circ} \quad V = 100 \quad p = 5)$$

2° DOSAGE DE LA STRYCHNINE :	I	II
Prise d'essai	0.118	0.324
Trouvé	0.0755	0.2095
Calculé	0.077	0.212

3° DOSAGE DE L'ARSENIC :

	I	II
Prise d'essai.....	0.20	0.20
Trouvé.....	0.0296	0.0296
Calculé.....	0.0294	0.0294

4° DOSAGE DE L'EAU :

	I	II
Prise d'essai.....	0.906	0.923
Trouvé.....	0.061	0.066
Calculé pour 2 H ² O.....	0.063	0.065

Echantillon D

Sel cristallisé soluble dans 15 parties d'eau.

1° POUVOIR ROTATOIRE SPÉCIFIQUE : $a_D = -20^{\circ}33$

$$(A = -2^{\circ}2' \quad l = 2 \quad T = 20 \quad V = 100 \quad p = 5)$$

2° DOSAGE DE LA STRYCHNINE :

	I	II
Prise d'essai.....	0.132	0.201
Trouvé.....	0.084	0.1285
Calculé.....	0.086	0.131

3° DOSAGE DE L'ARSENIC :

	I	II
Prise d'essai.....	0.20	0.20
Trouvé.....	0.0337	0.0339
Calculé.....	0.0294	0.0294

4° DOSAGE DE L'EAU :

	I	II
Prise d'essai.....	1.0035	0.896
Trouvé.....	0.069	0.065
Calculé.....	0.07	0.064

Cet échantillon renferme donc un excès d'arsenic. La moyenne des deux dosages précédents donne le chiffre de 0.0338 pour une prise d'essai de 0.20, au lieu de 0.0294, chiffre théorique.

Le pourcentage en arsenic est donc de 16,9 % au lieu de 14,7 % chiffre théorique.

Le dosage de l'acidité montre que cet excès d'arsenic est dû à un excès d'acide méthylarsinique :

5° DOSAGE DE L'ACIDE MÉTHYLARSINIQUE :	I	II
Prise d'essai.....	0.50	0.40
Trouvé.....	0.1568	0.126
Calculé.....	0.1372	0.1098

Il y a concordance entre la teneur en arsenic fournie par le dosage direct de cet élément et la quantité d'acide méthylarsinique trouvée par le titrage de l'acidité. Exprimons en effet en arsenic les chiffres trouvés pour l'acide : les valeurs de 0.1568 fournie par le premier dosage et de 0.126 fournie par le second correspondent respectivement à 16.8 % et 16.87 % d'arsenic, soit à un chiffre très identique à celui fourni par le dosage direct de cet élément (16.9 %).

Il s'agit donc d'un sel renfermant une petite quantité d'acide méthylarsinique en excès.

Les conclusions à tirer de cette étude sont très nettes :

Le méthylarsinate de strychnine du commerce, utilisé en thérapeutique n'est pas le méthylarsinate bibasique décrit autrefois. C'est le sel monobasique ou acide

s'identifiant parfaitement avec le méthylarsinate acide décrit par nous en 1922 et renfermant 65.49 % de strychnine et 27.45 % d'acide méthylarsinique.

Ajoutons que tous les échantillons commerciaux examinés par nous brûlaient sans résidu sur la lame de platine, ne renfermaient pas de sulfate et possédaient les caractères de solubilité que nous avons fixés pour le sel pur.

Il est facile, en tenant compte de ces remarques, d'établir la posologie du méthylarsinate de strychnine.

CHAPITRE TROISIÈME

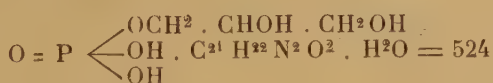
ÉTUDE DU GLYCÉROPHOSPHATE DE STRYCHNINE COMMERCIAL

Le glycérphosphate de strychnine a été décrit pour la première fois par M. Rogier en 1912. Il n'existe d'ailleurs qu'un sel de strychnine de l'acide glycérphosphorique : le glycérphosphate acide ou monobasique. M. Rogier n'a pas pu obtenir le sel neutre ou bibasique. Il a constaté, comme nous l'avons fait nous même pour l'acide méthylarsinique, que lorsqu'on essayait de saturer l'acide glycérphosphorique bibasique par deux molécules de strychnine, la moitié de la strychnine mise en œuvre se séparait lors de la cristallisation, de telle sorte que la réaction conduisait toujours au glycérphosphate acide.

Or on sait que l'acide méthylarsinique a deux acidités inégales, l'une forte et l'autre faible. MM. Astruc et Baud ont déterminé les chaleurs de neutralisation des deux fonctions acide de l'acide méthylarsinique et trouvé 15 calories 43 pour la première, et 11 calories 93 pour la seconde. D'autre part, les chaleurs de neutrali-

sation des deux acidités de l'acide glycérophosphorique ont été déterminées par MM. Imbert et Belugou. Ces auteurs ont montré que dans l'acide glycérophosphorique, l'éthérification de la glycérine était réalisée par la plus faible des trois fonctions de l'acide phosphorique, celle qui n'a que la valeur d'une fonction phénol ; de telle sorte que les deux acidités restant libres dans l'acide glycérophosphorique formé, sont comme pour l'acide méthylarsinique une acidité forte dont la chaleur de neutralisation est égale à 14 calories 7 et une acidité plus faible, voisine de 11 calories. Les valeurs respectives des acidités correspondantes de l'acide méthylarsinique et de l'acide glycérophosphorique sont donc absolument comparables, ce qui explique que ces deux acides se conduisent de la même manière quand on les fait réagir sur la strychnine et ne donnent avec cette base qu'un sel monobasique.

Le glycérophosphate de strychnine pur décrit par M. Rogier cristallise avec une molécule d'eau. Il répond à la formule :



Et contient pour cent parties :

63,74 parties de strychnine,

32,824 parties d'acide glycérophosphorique ou

5,916 parties de phosphore,

3,435 parties d'eau.

Ce sel est très soluble dans l'eau, soluble dans l'alcool,

insoluble dans l'éther. Il fond à 260°. Son pouvoir rotatoire spécifique dans l'eau est $\alpha_D = -25^{\circ}40$.

Depuis le travail publié par M. Rogier, le glycérophosphate de strychnine a été utilisé, rarement d'ailleurs, en thérapeutique. Nous n'avons d'ailleurs pu nous en procurer que dans une seule maison de droguerie de Paris.

Le produit commercial est une poudre blanche, soluble dans 20 à 30 parties d'eau en donnant une solution acide au tournesol. Il se dissout bien dans l'alcool à 80°, il est insoluble dans l'éther.

Il brûle sans résidu sur la lame de platine. Son pouvoir rotatoire spécifique en solution aqueuse est $\alpha_D = -25^{\circ}22$ ($A = -2^{\circ}14$, $p. = 2,210$, $V = 50$, $l = 2$, $T = 20^{\circ}$).

L'analyse du produit a été faite en dosant l'eau par dessiccation à 105°; le phosphore sur la même prise d'essai à l'état de pyrophosphate de magnésie, après destruction de la matière organique. Enfin nous ayons dosé la strychnine par pesée sur une seconde prise d'essai préalablement desséchée à 105°.

1° DOSAGE DE L'EAU :

Prise d'essai	1.101
Après dessiccation à 105°	0.771
Eau trouvée	0.330
soit 3 % (théorie 3.43 %).	

2° DOSAGE DE L'ACIDE PHOSPHORIQUE :

Prise d'essai	0.771
P ² O ⁷ Mg ² trouvé	0.166
Phosphore correspondant	0.0463
soit 6.01 % (théorie 5.916 %).	

3° DOSAGE DE LA STRYCHNINE :

Prise d'essai (après dessica- tion à 105°).....	0.4495
Strychnine trouvée.....	0.2945 (65.51 %)
Calculé pour le sel anhydre...	0.2967 (66 %).

Cette analyse montre que le glycérophosphate de strychnine vendu dans le commerce, s'identifie parfaitement avec le glycérophosphate monobasique à une molécule d'eau décrit par M. Rogier. Il renferme donc 63,74 % de strychnine et 32.824 % d'acide glycérophosphorique.

CHAPITRE QUATRIÈME

ETUDE DU CACODYLATE DE STRYCHNINE

Le cacodylate de strychnine a été introduit dans la thérapeutique en 1902 par M. Eysseric. Cet auteur a indiqué sa préparation de la façon suivante :

On introduit dans un ballon renfermant de l'alcool à 60°, un mélange en proportions équimoléculaires de strychnine et d'acide cacodylique. On porte à l'ébullition. On évapore à siccité. On fait passer sur le résidu un courant d'eau distillée pour enlever s'il y a lieu l'excès d'acide cacodylique, on reprend par l'alcool et on fait cristalliser. Le sel obtenu se dissout, ajoute l'auteur, dans 750 parties d'eau. Il est très soluble dans l'alcool à 60°; très soluble dans la glycérine à chaud. La solution obtenue dans la glycérine, additionnée de deux volumes d'eau, conserve le centième de son poids de cacodylate de strychnine (ce qui permet l'usage hypodermique). Ce sel enfin serait neutre au tournesol.

A partir du moment où parut le travail de M. Eysseric, le cacodylate de strychnine a été couramment utilisé en thérapeutique et vendu par la plupart des droguistes.

C'est actuellement le plus employé des sels de strychnine et d'arsenic. On l'administre par la bouche en cachets, pilules ou granules et il est très souvent utilisé en injections hypodermiques. On fait alors usage d'une solution glycérinée renfermant le centième de son poids de sel, suivant les indications de M. Eysseric qui a préconisé l'emploi des hautes doses (20 à 30 milligrammes) de cacodylate de strychnine dans le traitement de la tuberculose pulmonaire.

Cependant, dès 1905, l'union pharmaceutique signale le peu de stabilité du cacodylate de strychnine du commerce :

Le cacodylate de strychnine qui a été introduit dans la thérapeutique par M. Eysseric est un sel peu stable. Quand on essaie de le dissoudre dans l'eau, même en prenant la précaution de le dissoudre d'abord dans la glycérine suivant les indications d'Eysseric, on le dissocie. L'acide cacodylique se dissout et il reste un précipité insoluble. En lavant ce précipité jusqu'à ce que l'eau de lavage soit neutre, on enlève complètement l'acide cacodylique. Le résidu est constitué par un produit qui fond à 284° : c'est de la strychnine pure. Cet alcaloïde ne se dissout donc pas dans l'eau en présence de l'acide cacodylique, pour le dissoudre, il est nécessaire de le salifier par un acide tel que l'acide sulfurique. On obtient ainsi une solution de sulfate de strychnine et d'acide cacodylique. Cette solution est acide et par conséquent très douloureuse quand on l'injecte sous la peau. Il est donc nécessaire de saturer l'acide cacodylique par une base telle que la soude, ce

qui revient à préparer par voie détournée une solution de sulfate de strychnine et de cacodylate de soude. »

Remarquons que cette critique met en doute la stabilité du cacodylate de strychnine, mais pas son existence. Le Dr Lemaire en 1911 fait une étude analogue, mais plus complète « L'analyse de plusieurs échantillons de cacodylates commerciaux nous a montré leur défectuosité. Leur teneur en acide cacodylique variait en raison inverse de leur teneur en strychnine, leur solubilité est très différente, ces variations sont dues à l'instabilité de ce dérivé. »

Nous avons préparé nous même, ajoute l'auteur, du cacodylate de strychnine en chauffant avec précaution au réfrigérant ascendant un mélange d'une solution chloroformique d'acide cacodylique pur avec une solution chloroformique de strychnine, suivant les poids moléculaires de ces composés. Une partie du dissolvant ayant été distillée, nous avons à dessein fait varier les conditions de cristallisation. Nous avons ainsi obtenu des produits différents les uns des autres, et comparables aux précédents ».

Il est regrettable que M. Lemaire n'ait pas donné le détail de ses expériences ; on aurait sans doute pu mettre en doute, dès cette époque, l'existence d'un sel de strychnine de l'acide cacodylique. Au contraire, l'usage thérapeutique du cacodylate de strychnine s'est répandu de plus en plus.

Nous avons repris l'étude de cette question. Nous nous sommes d'abord procuré plusieurs échantillons de

cacodylate de strychnine commercial dont nous avons fait l'étude. Nous allons exposer les résultats de nos analyses.

Composition et caractères du cacodylate de strychnine commercial.

D'une façon générale, les échantillons commerciaux sont incolores et finement pulvérisés, ce qui empêche d'étudier leur forme cristalline au microscope. Ils sont très peu solubles dans l'eau. Quand on essaie de les dissoudre dans l'eau, on constate très nettement qu'une partie du produit se dissout de suite en donnant une solution acide au tournesol. Il reste un résidu extrêmement peu soluble dans l'eau et constitué comme il est facile de le vérifier par de la strychnine pure, très soluble dans le chloroforme. Pour dissoudre d'ailleurs dans l'eau la totalité de la prise d'essai, il faut ajouter un volume d'eau considérable. (4 à 5000 parties d'eau froide), presque aussi grand que le volume d'eau nécessaire pour dissoudre la quantité de strychnine libre correspondant à la prise d'essai. La solution ainsi obtenue reste claire.

L'alcool à 80° dissout bien le produit, la solution est tantôt neutre, tantôt acide au tournesol.

Le chloroforme et l'éther dissolvent très peu le cacodylate de strychnine commercial. Si après avoir traité un peu de cacodylate de strychnine par une quantité de chloroforme insuffisante pour tout dissoudre, on filtre la solution obtenue, on constate que les cristaux restés

sur le filtre se dissolvent très facilement dans l'eau en donnant une solution acide au tournesol. Cette solution ne précipite plus de strychnine, en quantité appréciable du moins, quand on l'alcalinise avec de la soude. Le chloroforme sépare donc l'acide cacodylique et la strychnine du cacodylate, tout comme l'eau le faisait d'ailleurs dans l'expérience précédente.

Le cacodylate de strychnine du commerce peut être desséché à 100°-105° sans qu'il s'altère sensiblement. Les échantillons commerciaux ne perdent que des traces d'eau par dessiccation à 105°. Il s'agirait donc d'un sel anhydre.

Le point de fusion ne fournit cependant pas de renseignement utilisable. Les produits commerciaux fondent entre 200° et 250°, en s'altérant beaucoup. Tafel le premier a fait remarquer que beaucoup de sels de strychnine n'avaient pas de point de fusion net. Il faut ajouter qu'un mélange en proportions moléculaires de strychnine et d'acide cacodylique se conduit exactement de la même manière. Nous avons essayé de faire l'analyse thermique des mélanges en proportions variables de strychnine et d'acide cacodylique, espérant que l'étude de la courbe des points de fusion de ces mélanges nous renseignerait sur l'existence possible de combinaisons définies. Les points de fusion de ces mélanges ne sont jamais assez nets pour fournir des renseignements utiles : nous avons dû y renoncer.

Ajoutons enfin que tous les échantillons examinés brûlaient sans résidu sur la lame de platine. Aucun ne renfermait de sulfate.

L'analyse a comporté le dosage de la strychnine par pesée, et celui de l'acide cacodylique par la méthode à l'iode (un cent. cube d'iode N/20 correspond à 0.00345 d'acide cacodylique).

Toutes les analyses ont été faites avec des produits préalablement desséchés à l'étuve à 105°. Voici les résultats qu'elles nous ont fournis :

Echantillon A

Sel incolore, combustible sans résidu, très peu soluble dans l'eau, soluble dans l'alcool.

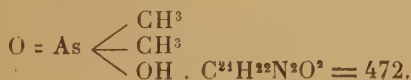
1° DOSAGE DE LA STRYCHNINE :

	I	II
Prise d'essai.....	0.212	0.301
Trouvé	0.1485 (70 %) .	0.211 (70.1 %) .
Calculé pour le sel anhydre.	0.150 (70.76 %) .	0.213 (70.76 %) .

2° DOSAGE DE L'ACIDE CACODYLIQUE :

	I	II
Prise d'essai.....	0.20	0.202
Trouvé	0.0586 (29.3 %) .	0.0594 (29.4 %) .
Calculé pour le sel anhydre.	0.0584 (29.23 %) .	0.059 (29.23 %) .

Ce sel renferme donc exactement les proportions de strychnine et d'acide cacodylique correspondant à un mélange en proportions équimoléculaires. Le cacodylate de strychnine pur, s'il existe, fournirait les mêmes chiffres à l'analyse. Le sel décrit par Eysseric répondrait en effet à la formule :



Ce qui correspond à :

70,762 % de strychnine.

29,237 % d'acide cacodylique, soit à 15,889 % d'arsenic.

Echantillon B

Sel incolore desséché à l'étuve pendant une heure à 105° avant l'analyse. La perte de poids a été insignifiante.

1° DOSAGE DE LA STRYCHNINE :

	I	II
Prise d'essai.....	0.327	0.341
Trouvé	0.229 (70 %) .	0.240 (70.4 %)
Calculé pour le sel anhydre.	0.231 (70.76 %)	0.241 (70.76 %)

2° DOSAGE DE L'ACIDE CACODYLIQUE :

	I	II
Prise d'essai.....	0.2115	0.197
Trouvé	0.0617 (29.19 %)	0.0576 (29.23 %)
Calculé	29.237 %	

Comme le précédent, cet échantillon a la composition d'un cacodylate de strychnine pur.

Echantillon C

Sel très faiblement coloré en jaune. Analyse effectuée sur le produit desséché à 105°.

1° DOSAGE DE LA STRYCHNINE :

	I	II
Prise d'essai.....	0.286	0.301
Trouvé.....	0.200 (69.93 %)	0.210 (69.9 %)
Calculé	0.202 (70.76 %)	0.212 (70.76 %)

2° DOSAGE DE L'ACIDE CACODYLIQUE :

	I	II
Prise d'essai	0.2005	0.1972
Trouvé	0.06 (30 ‰)	0.0592 (30.09 ‰)
Calculé pour le sel anhydre.	29.237 ‰	

Cet échantillon renferme comme on le voit un léger excès d'acide cacodylique.

Echantillon D

Sel incolore, partiellement soluble dans l'eau. Desséchée à 100°-105° pendant une heure, une prise d'essai de 3.177 a perdu 0,105 d'eau. L'analyse a été effectuée sur le produit desséché.

1° DOSAGE DE LA STRYCHNINE :

	I	II
Prise d'essai	0.1645	0.235
Trouvé	0.1035 (62.91 ‰)	0.148 (62.97 ‰)
Calculé	0.1166 (70.76 ‰)	0.1662 (70.76 ‰)

2° DOSAGE DE L'ACIDE CACODYLIQUE :

	I	II
Prise d'essai	0.216	0.22
Trouvé	0.08 (37.03 ‰)	0.082 (37.02 ‰)
Calculé	29.237 ‰	

On voit que ce produit n'a pas la composition d'un cacodylate de strychnine pur ; il renferme un excès notable d'acide cacodylique (8 ‰ environ).

Echantillon E

Produit incolore, finement pulvérisé, incomplètement soluble dans l'eau en donnant une solution acide au tournesol. L'analyse a été faite sur une prise d'essai séchée à 105°. La perte de poids avait été négligeable.

1° DOSAGE DE LA STRYCHNINE :

	I	II
Prise d'essai.....	0.3116	0.317
Trouvé	0.229 (73.49 %)	0.234 (73.81 %)
Calculé	0.220 (70.76 %)	0.224 (70.76 %)

2° DOSAGE DE L'ACIDE CACODYLIQUE :

	I	II
Prise d'essai.....	0.1635	0.2111
Trouvé	0.0434 (26.54 %)	0.0548 (26 %)
Calculé	0.0478 (29.237 %)	0.0617 (29.237 %)

Ce sel n'a pas la composition d'un cacodylate de strychnine pur. Il renferme un excès d'alcaloïde (3 % environ).

EN RÉSUMÉ. — Nous voyons que sur les cinq échantillons examinés :

Les deux premiers (A et B) ont la composition du sel pur.

Le troisième échantillon est médiocre (il renferme un léger excès d'acide cacodylique. Le quatrième et le cinquième sont mauvais ; l'un (échantillon D) renfermant un excès d'acide cacodylique notable (8 % environ), l'autre (échantillon E) un excès de strychnine de 3 % environ.

Ces différences de composition peuvent s'expliquer comme nous allons le voir par l'impossibilité de préparer un cacodylate de strychnine défini.

Essais de préparation du cacodylate de strychnine

Nous avons répété d'abord le mode de préparation indiqué par M. Eysseric. Nous avons dissous à chaud un mélange de 1 gr. 38 (soit un centième de molécule) d'acide cacodylique avec 3 gr. 34 (un centième de molécule) de strychnine dans 500 cc. d'alcool à 60. Nous avons évaporé à sec. Nous avons fait passer sur le produit resté sur le filtre une centaine de centimètres cubes d'eau pour nous conformer à la technique de l'auteur ; et repris le produit resté sur le filtre avec 250 cc. d'alcool à 60 bouillant qui a tout dissous. La liqueur alcoolique fortement concentrée à chaud a cristallisé. Nous avons séparé les cristaux, nous les avons séchés et les avons analysés.

DOSAGE DE LA STRYCHNINE :

Prise d'essai.....	0.8775
Trouvé.....	0.860 (98 %)
Calculé pour le sel anhydre.....	70.76 %

Ce résultat est facile à expliquer : le lavage du produit après l'évaporation à sec a pour résultat de séparer la plus grande partie de l'acide cacodylique, très soluble dans l'eau, de la strychnine insoluble. Ce fait peut tenir,

sent à ce que les deux constituants ne s'écartent pas l'un des autres, soit à ce que le produit de la réaction, le cacodylate de styréchine, ne se soit pas dissocié, dissocié en l'un. Quel qu'il en soit d'ailleurs, ce procédé ne permet pas de préparer du cacodylate de styréchine pur.

Pour obtenir ce dernier, on ne peut employer non plus le double cacodylate obtenu au cacodylate alcalin et un sel de styréchine simple. On sait depuis longtemps que les cacodylates alcalins ne font pas la double décomposition, mais qu'environ de la styréchine libre, quand on mélange leur solution à celle d'un sel de styréchine.

Il faut en donc se résigner à l'action directe de l'acide avec la base, en essayant d'opérer dans les meilleures conditions possibles pour éviter la décomposition du produit obtenu et pour étudier les détails de la réaction.

Nous avons employé la méthode qui nous avait permis dans un travail antérieur d'étudier la formation des méthylocacodyles, c'est-à-dire nous sommes à faire réagir l'acide et la base en présence d'un excès notable de solvant choisi, à laisser l'équilibre se faire aussi lentement que possible, de façon à pouvoir isoler par fractions les cristaux formés et à analyser successivement et séparément les diverses fractions déposées.

Nous avons essayé de réaliser d'abord la combinaison dans l'alcool à 50° qui est bon solvant de la styréchine. On dissout 0 gr. 50 (100 cent de mesure) d'acide cacodylique dans 100 cc. d'alcool à 50°. On ajoute à 5 gr. 50

de strychnine (non certifiée de pureté), on porte à l'ébullition qu'on maintient pendant une vingtaine de minutes.

On filtre ensuite la liqueur obtenue, d'ailleurs parfaitement claire, dans un grand cristalliseur et on laisse la solution s'évaporer lentement à la température du laboratoire.

Après 48 heures il s'est déposé des cristaux prismatiques, réfringents, très bien formés.

On a décanté les eaux mères et on les a laissées à cristalliser à la température du laboratoire.

Les cristaux isolés (0 gr. 50 environ) ont été rapidement lavés à l'alcool absolu qui n'a sensiblement rien dissous. Ces cristaux ont été analysés. On a détruit la matière organique et recherché ensuite l'arsenic par l'hydrogène sulfure et le réactif de Biugault, on n'en a pas trouvé trace : les cristaux déposés en premier lieu sont constitués par de la strychnine pure.

La cristallisation des eaux mères a d'ailleurs continué à s'effectuer lentement. Il s'est encore déposé de beaux cristaux prismatiques semblables aux précédents. Le quatrième jour, la quantité de cristaux déposés n'augmentant plus sensiblement, nous avons de nouveau séparé les eaux mères et procédé à l'analyse de cette seconde portion (qui pesait environ 60 grammes). L'analyse nous a montré que ces cristaux étaient constitués, comme les précédents, par de la strychnine pure.

Les eaux mères restant, soumises de nouveau à l'évaporation spontanée n'ont plus laissé déposer que quelques rares cristaux de strychnine pure pendant les

quatre jours suivants. Nous avons alors concentré fortement dans le vide sulfurique, et obtenu une masse cristalline confuse. Nous avons essoré les cristaux et les avons soumis à l'analyse après dessiccation à 105°.

1^{er} DOSAGE DE LA STRYCHNINE :

Prise d'essai.....	0.3095
Strychnine trouvée.....	0.1857 (58.06 %)
Calculé pour le cacodylate....	70.76 %

2^{er} DOSAGE DE L'ACIDE CACODYLIQUE :

Prise d'essai.....	0.2005
Trouvé.....	0.084 (41.9 %)
Calculé pour le cacodylate....	29.237 %

Ainsi quand on essaie de combiner molécule à molécule la strychnine avec l'acide cacodylique en présence de l'alcool fort, une partie de l'alkaloïde employé se sépare d'abord à l'état libre et on n'obtient pas de cristaux ayant la composition du cacodylate.

La portion analysée en dernier lieu est comme on vient de le voir constituée par le mélange de la presque totalité de l'acide cacodylique employé avec la faible quantité de strychnine restée dissoute.

Nous avons recommencé cette expérience avec de l'alcool à 90°, puis avec de l'alcool à 96°.

Nous avons obtenu des résultats identiques : la quantité de strychnine qui se dépose à l'état libre dès le début de la cristallisation a été d'ailleurs plus grande encore que dans l'expérience précédente.

On pourrait objecter que le cacodylate de strychnine

se forme bien, mais qu'il est dissocié au cours de l'évaporation, et dès le début de celle-ci, par l'eau contenue dans l'alcool.

Mais nous avons vérifié que les choses se passent de la même façon dans l'alcool anhydre.

L'alcool absolu ne dissout que difficilement la strychnine mais il dissout assez bien à l'ébullition le mélange de strychnine et d'acide cacodylique en proportions moléculaires.

La solution obtenue ainsi, placée dans le vide sulfurique pour éviter l'hydratation de la liqueur, laisse déposer d'abord à l'état libre la plus grande partie de la strychnine mise en œuvre, sous forme de beaux cristaux prismatiques, très réfringents.

Les eaux mères ne cristallisent ensuite que lorsque la presque totalité de l'alcool est évaporé. Si on examine d'ailleurs au microscope le produit de cette cristallisation on distingue très nettement quelques cristaux prismatiques très bien formés de strychnine pure, dont la forme cristalline est caractéristique et de nombreuses aiguilles d'acide cacodylique très solubles dans l'eau.

Nous avons alors essayé de réaliser la combinaison dans le chloroforme. Ce produit dissout très mal l'acide cacodylique à froid, mais à l'ébullition on peut dissoudre 1 gr. 38 (un centième de molécule) d'acide cacodylique dans 300 cc. de chloroforme. On ajoute ensuite la quantité correspondante, soit de 3 gr. 34 de strychnine qui se dissout très rapidement. On adapte un réfrigérant à reflux et on fait bouillir pendant une demi-heure, puis on laisse évaporer lentement la liqueur claire obtenue.

Très rapidement il se dépose de longues aiguilles groupées en houppes. On décante. On soumet le produit à l'analyse (la portion ainsi isolée pesait environ 0 gr. 45).

Les cristaux sont très solubles dans l'eau.

La solution est acide au tournesol. L'addition de soude en excès n'y précipite rien. Il s'agit évidemment d'acide cacodylique, ce que démontre l'analyse suivante :

Prise d'essai	0.2115
Acide cacodylique trouvé	0.2075

Les eaux mères ont ensuite laissé déposer un mélange de strychnine et d'acide cacodylique.

Nous avons décanté, séparé les cristaux, nous les avons séchés et pulvérisés. Une prise d'essai de 0.1095 a été analysée :

DOSAGE DE LA STRYCHNINE :

Prise d'essai.....	0.1095
Strychnine trouvée.....	0.011 (10 %)
Calculé pour le cacodylate.....	70.76 %

DOSAGE DE L'ARSENIC :

Prise d'essai.....	0.121
Acide cacodylique trouvé.	0.104 (87 %)
Calculé pour le cacodylate.	29.237 %

Enfin, si on évapore à sec la liqueur décantée on obtient de beaux prismes de strychnine avec quelques aiguilles seulement d'acide cacodylique.

En résumé, les choses se passent de la même façon qu'on emploie le chloroforme ou l'alcool : le produit le moins soluble dans le véhicule utilisé se précipite d'abord à l'état libre, puis il se dépose un mélange des deux composants en proportions variables suivant le moment où on prélève ce mélange pour en faire l'analyse ; le produit le plus facilement soluble dans le véhicule employé cristallisant surtout à la fin de l'opération.

Jamais on ne peut isoler de cristaux ayant la composition du cacodylate de strychnine.

Il est également impossible de préparer un dérivé renfermant pour une molécule de strychnine deux molécules d'acide cacodylique. Nous croyons inutile de répéter ici dans le détail les expériences, très semblables d'ailleurs aux précédentes, qui nous ont conduit à cette conclusion. Qu'il nous suffise de dire que là encore, la plus grande partie de la strychnine se sépare d'abord à l'état libre au début de la cristallisation si on emploie l'alcool comme solvant. Si on emploie le chloroforme au contraire, il se dépose d'abord de l'acide cacodylique.

Il est donc évident que le cacodylate de strychnine du commerce ne peut être un sel défini. On peut le considérer comme un mélange de strychnine et d'acide cacodylique.

Nous avons montré d'ailleurs que ce mélange n'avait même pas une teneur en strychnine absolument constante. Il est inutile d'insister sur les inconvénients qui peuvent résulter de l'usage d'un produit toxique aussi mal défini : le cacodylate de strychnine ne devrait pas être utilisé en thérapeutique.

SECONDE PARTIE

ETUDE TOXICOLOGIQUE DE L'ARSÉNIATE, DU MÉTHYLARSÉNIATE ET DU GLYCÉROPHOSPHATE DE STRYCHNINE

L'action physiologique de la strychnine et de ses dérivés est bien connue : la strychnine est un poison convulsivant.

Magendie a montré le premier comment s'exerçait l'action de ce toxique : la strychnine agit sur les centres bulbo-médullaires. Elle est sans action sur la substance cérébrale, sur les nerfs et sur les muscles moteurs.

D'après Vulpian, dont la théorie est aujourd'hui classique, « la strychnine produit une exaltation de l'excitabilité bulbo-médullaire, de telle sorte que les moindres excitations transmises à ces centres, provoquent des actions motrices violentes et généralisées ».

Ainsi, d'après Vulpian, la substance grise des centres

bulbo-médullaires est atteinte par le poison et les convulsions qu'on observe ensuite sont des phénomènes exclusivement réflexes.

De fait, l'intoxication par la strychnine se manifeste par des convulsions tétaniques généralisées. Ces convulsions sont provoquées, entretenues et réveillées par les excitations centripètes ; elles diminuent au contraire d'intensité et de fréquence quand on place le sujet intoxiqué dans l'obscurité, quand on fait le silence auprès de lui. Les convulsions diminuent ou se suppriment même sous l'influence des anesthésiques qui diminuent et peuvent supprimer l'excitabilité médullaire.

Il faut cependant remarquer que Richet a montré que l'action physiologique de la strychnine à très fortes doses n'est plus la même : le poison agit alors sur le système nerveux périphérique, comme le curare, et amène la disparition de la motricité.

C'est un poison très violent, quel que soit le mode d'absorption : la dose toxique pour un homme adulte varie de 2 à 5 centigrammes et tous les animaux sont sensibles à son action. Nothnagel et Rossbach ont établi les doses minima de strychnine capables, par voie hypodermique, d'amener la mort de l'homme et de différents animaux. Ils ont trouvé les chiffres suivants :

ANIMAL ESSAYÉ	POIDS EN GR.	DOSE MORTELLE
Grenouille.....	25	0.00005
Souris.....	25	0.00005
Lapin.....	1.000	0.0006
Coq.....	1.380	0.00076

ANIMAL ESSAYÉ	POIDS EN GR.	DOSE MORTELLE
Ablette.....	80	0.001
Chat.....	2.080	0.00016
Chien.....	3.000	0.0025
Pigeon.....	270	0.004
Hérisson.....	5.000	0.015
Homme.....	70.000	0.030

Si on tient compte du poids, l'homme est comme on le voit le plus sensible. Cette observation ressort mieux encore des expériences de Delaunay qui a calculé la dose mortelle minima par kilog d'animal et a trouvé les chiffres suivants :

DOSE MORTELLE MINIMA	PAR KILOG. DE
0.0004	homme
0.0006	lapin
0.00075	chien ou chat
0.002	coq
0.0021	grenouille
0.00297	hérisson, etc.

En toxicologie où l'expérimentation physiologique fournit de précieux renseignements pour la recherche de la strychnine, la grenouille était jusqu'à ces derniers temps l'animal utilisé ; bien que la dose mortelle minima soit assez élevée par kilog de cet animal. Mais la grenouille est fort sensible à l'action tétanisante de la strychnine et quelques centièmes de milligramme d'alcaloïde administrés par voie hypodermique, déterminent au bout de cinq à dix minutes les contractions

spontanées du muscle gastrocnémien. Quand les contractions ne sont pas spontanées, on les fait apparaître facilement sous l'influence du bruit, d'un choc, etc..., les membres antérieurs de l'animal restent au contraire croisés sous le thorax. D'ailleurs, avant même qu'apparaissent les contractions, on note une très grande excitabilité, telle que le moindre choc détermine un mouvement brusque de l'animal.

En 1922, M. Lopez Lomba a montré que certains poissons et parmi eux le vairon et l'épinoche, étaient très sensibles à l'action des poisons végétaux et qu'on pouvait s'en servir avantageusement comme réactifs biologiques pour les recherches toxicologiques d'alcaloïdes.

Cet auteur a étudié en particulier l'action du sulfate de strychnine sur les poissons, concurremment avec celle d'autres alcaloïdes, aconitine, morphine, atropine, etc..., il est arrivé à cette conclusion que l'épinoche à queue lisse (*Gastorosteus leiurius*), dont les individus se ressemblent parfaitement à tel point que leurs poids respectifs ne diffèrent que de quelques centigrammes, constitue le réactif biologique le meilleur pour la recherche des alcaloïdes végétaux.

En se plaçant dans des conditions expérimentales fixes, l'épinoche devient un réactif d'une sensibilité extraordinaire, grâce auquel on peut étudier l'action toxique des alcaloïdes et les caractériser à des doses extrêmement faibles. Aussi avons-nous songé à utiliser l'épinoche pour étudier la toxicité propre de chacun des sels dont nous venons de signaler la composition et les caractères. Nous voulions savoir si la toxicité de chaque

sel était en rapport avec sa seule teneur en alcaloïde, ou si au contraire, pour une même teneur en strychnine, un dérivé se montrait plus toxique que l'autre.

Nous ayons opéré en nous conformant scrupuleusement à la technique de M. Lomba.

Cet auteur recommande pour obtenir le maximum de sensibilité, d'opérer de la façon suivante :

On choisit des épinoches de poids semblable (et voisin d'un gramme) dans chaque série d'expériences.

Chaque poisson est placé dans 25 cc. du milieu à étudier contenu dans un ballon de 80 cc. (tous les ballons doivent être semblables).

Dans chaque ballon on ajoute quelques gouttes d'une solution de sels biliaires Poulenc à 12. % de manière à avoir une tension superficielle égale à 136 gouttes pour 5 cc. et quelques gouttes de solution de carbonate de soude au centième, de manière à obtenir $P_H = 9$.

A cet effet, on prépare une certaine quantité de liquide dont on détermine d'abord le P_H par la méthode colorimétrique (le bleu de thymol est alors l'indicateur à employer).

Les symptômes notés par Lopez Lomba comme caractéristiques de l'empoisonnement par la strychnine consistent notamment en convulsions tétaniques ; en une excitabilité très grande au choc, se caractérisant très nettement chez l'épinoche par le redressement des quatre épines.

Ce dernier phénomène est tout-à fait net et suffit pour Lopez Lomba à caractériser la présence d'un poison tétanisant. On note en outre une accélération considérable

de la respiration, parfois des vomissements d'air, puis surviennent des crises convulsives spontanées ou provoquées.

Le poisson entre ensuite dans une phase de mort apparente pendant laquelle il est sur le flanc. Cette période peut durer parfois une heure ; elle peut d'ailleurs manquer et la mort survient alors d'emblée.

Il est de fait que le tableau de l'empoisonnement de l'épinoche par le sulfate de strychnine est des plus caractéristiques et permet de déceler sans hésitation des traces de cet alcaloïde dans l'eau. Ce qui est également intéressant c'est que le temps de survie de l'animal dans un milieu renfermant une quantité déterminée d'un sel de strychnine donné est assez fixe et permet dans une certaine mesure de déterminer la quantité de toxique contenue dans le milieu. Il faut, bien entendu, se placer dans les conditions expérimentales rigoureuses fixées par Lopez Lomba.

Une constatation analogue avait d'ailleurs été faite, comme le signale Lomba lui-même, par Choupe et Pinet en 1887. Ces auteurs ont montré sur des chiens intoxiqués par le sulfate de strychnine que si les doses toxiques peuvent varier dans des proportions sensibles d'un animal à l'autre et pour un même animal à des moments différents, la dose mortelle varie au contraire dans des limites très étroites.

Lopez Lomba a montré le parallélisme constant entre la dose mortelle et la durée de survie sur l'épinoche empoisonnée par le sulfate de strychnine :

MILIEU PRÉPARÉ	DURÉE DE LA SURVIE
1 p. 500.000	25 minutes
1 p. 1.000.000	45 minutes
1 p. 2.000.000	105 minutes
1 p. 10.000.000	28 heures

Les résultats des expériences que nous avons faites avec l'arséniate, le méthylarsinate et le glycérophosphate de strychnine nous ont montré qu'il y avait en effet parallélisme entre la teneur en sel toxique du milieu et la durée de survie ; mais nous avons toujours trouvé pour les milieux à 1 p. 10.000.000 des survies beaucoup plus courtes que celle signalée par Lomba pour le sulfate de strychnine (28 heures). Voici d'ailleurs les résultats que nous avons obtenus :

1^o ARSÉNIATE DE STRYCHNINE :

<i>Milieu préparé à</i>	<i>Durée de la survie</i>
1 p. 500.000	26 minutes
1 p. 1.000.000	48 minutes
1 p. 2.000.000	103 minutes
1 p. 10.000.000	180 minutes

2^o MÉTHYLARSINATE DE STRYCHNINE :

<i>Milieu préparé à</i>	<i>Durée de la survie</i>
1 p. 500.000	29 minutes
1 p. 1.000.000	62 minutes
1 p. 2.000.000	85 minutes
1 p. 10.000.000	215 minutes

3° GLYCÉROPHOSPHATE DE STRYCHNINE :

<i>Milieu préparé à</i>	<i>Durée de la survie</i>
—	—
1 p. 500.000	27 minutes
1 p. 1.000.000	60 minutes
1 p. 2.000.000	75 minutes
1 p. 10.000.000	150 minutes

Nous avons utilisé pour ces expériences des sels purs préparés par nous. Les poissons pesaient 0 gr. 90.

En même temps, les témoins placés dans le sulfate de strychnine ont vécu :

<i>Milieu préparé à</i>	<i>Durée de la survie</i>
—	—
1 p. 500.000	23 minutes
1 p. 1.000.000	42 minutes
1 p. 2.000.000	100 minutes
1 p. 10.000.000	6 heures

Chiffres très voisins de ceux établis par Lopez Lomba, sauf pour le milieu au 1/10 000.000.

Les résultats obtenus sont assez difficiles à interpréter. Les durées des survies dans des milieux de même concentration sont effet très voisines, quel que soit le sel essayé, et tout à fait comparables d'ailleurs à celles trouvées par Lopez Lomba et nous-même pour le sulfate de strychnine. (Sauf toutefois pour le milieu au 1/10 000.000).

Mais il faut remarquer que le sulfate de strychnine officinal contient pour 100 parties 78,04 parties de

strychnine tandis que l'arséniate n'en contient que 65,23, le méthylarsinate 65,49 et le glycérophosphate 63,74 parties seulement. Ces trois derniers dérivés ont une teneur en strychnine très voisine, or les durées des survies dans les milieux de concentration identique sont très comparables. Les survies sont cependant un peu moins longues en général dans le glycérophosphate qui contient pourtant moins de strychnine que l'arséniate et le méthylarsinate. On peut donc conclure en disant que ces trois sels paraissent plus toxiques pour le poisson que le sulfate et que le plus toxique de tous paraît être le glycérophosphate.

Il faut remarquer enfin que tous ces dérivés, sont, comme nous l'avons constaté, peu stables en solution aqueuse et laissent peu à peu déposer de la strychnine libre. Cette particularité permettrait peut-être d'expliquer leur toxicité relativement plus élevée que celle d'un sel à acide fort comme le sulfate de strychnine. L'action toxique devant être rapportée surtout à l'alcaloïde libéré par la décomposition ; le sel est finalement d'autant plus toxique qu'il est plus facilement décomposable.

CONCLUSIONS

Le présent travail nous a permis d'établir les faits suivants :

1° **L'arséniate de strychnine du commerce**, souvent utilisé en thérapeutique, est toujours constitué par de l'arséniate monobasique. Ce sel contient pour 100 parties : 65,23 parties de strychnine et 27,73 parties d'acide arsénique.

2° **Le méthylarsinate de strychnine commercial** correspond au méthylarsinate acide décrit par nous en 1922 et non au méthylarsinate neutre ou bibasique signalé par différents auteurs. Ce sel contient pour 100 parties 65,49 parties de strychnine et 27,45 parties d'acide méthylarsinique.

3° **Le glycérophosphate de strychnine du commerce** est identique au glycérophosphate monobasique décrit par Rogier en 1912. Ce sel contient pour 100 parties 63,74 parties de strychnine et 32,824 parties d'acide glycérophosphorique.

4° Le **cacodylate de strychnine commercial** n'est pas un composé défini. Il faut le considérer comme un mélange de strychnine et d'acide cacodylique, dont la teneur en strychnine n'est d'ailleurs pas bien fixe. Nous avons montré qu'il n'existait pas de sel de strychnine de l'acide cacodylique. Ce dérivé devrait donc être rayé de la thérapeutique.

5° L'**arséniate, le méthylarsinate et le glycérophosphate de strychnine** paraissent plus toxiques pour le poisson que le sulfate.

Vu, le Doyen,
H. ROGER.

Vu le Président,
TIFFENEAU.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris
LAPIE.

BIBLIOGRAPHIE

ASTRUC. — Titrage de l'acide méthylarsinique (*Comptes rendus de l'Académie des sciences*, t. CXXXIV, p. 663).

ASTRUC et BAUD. — Chaleurs de neutralisation de l'acide méthylarsinique (*C. R.*, t. CXXXIX, 1904, p. 212).

BALTHAZARD. — *Précis de médecine légale* (Baillière, éditeur, 1921).

BARTHE. — *Traité de toxicologie chimique* (Vigot frères éditeurs, Paris, 1918).

BARTHE. — Méthylarsinate de strychnine (*Bulletin des travaux de la Société de pharmacie de Bordeaux*, 1904, p. 50).

BOUILLLOT. — Contribution à l'étude des arsénites, méthyl- et phénylarsinates de strychnine, (Arnette, éditeur, Paris, 1922).

BOUILLLOT. — Appareil de laboratoire permettant de dessécher les composés organiques sans les altérer (*Bulletin de la Société de chimie biologique*, t. V., mars 1923, p. 266).

BOUILLLOT. — *Le méthylarsinate de strychnine* (Arnette, éditeur, 1922).

CHOUPE et PINET. — *C. R. Société de Biologie*, 1887.

EYSSERIC. — Traitement de la tuberculose pulmonaire par le cacodylate de strychnine à hautes doses (*Thèse pour le doctorat en médecine*, Lyon, 1912).

FLEURY. — Action de l'iode sur l'acide arsénieux et ses dérivés phénylés (*Thèse de Ph. supérieur*, Paris, 1920).

GROSKORT. — De l'action physiologique de la strychnine et de quelques-uns de ses composés (*Thèse pour le doctorat en médecine*, Paris, 1880).

IMBERT et BELUGOU. — Chaleurs de neutralisation de l'acide glycérophosphorique (*C. R.*, décembre 1897).

KOHN-ABREST. — Dosage de l'arsenic dans les composés organiques (*C. R.*, décembre 1920, p. 1180).

LEMAIRE. — Cacodylate de strychnine (*Gazette hebdomadaire des sciences médicales de Bordeaux*, 7 mai 1911).

LEWIN et POUCHET. — *Toxicologie* (Paris, 1903, Doin, éditeur).

LOPEZ LOMBA. — Les poissons réactifs biologiques très sensibles des alcaloïdes (*Thèse pour le doctorat en médecine*, Paris, 1922).

MESTREZAT. — Le bleu C. 4 B. Poirier comme indicateur coloré (*Journal de pharmacologie et de chimie*, t. XXIII, p. 489 et t. XXI, p. 485).

OGIER et KOHN ABREST. — *Chimie toxicologique* (2^e édition, Doin, éditeur, Paris 1924).

POUCHET. — *Précis de pharmacologie et de matière médicale* (Paris, Doin, éditeur, 1921).

RICHAUD. — *Précis de thérapeutique et de pharmacologie* (Paris, Baillière, éditeur, 1924).

ROGIER. — Etude sur les glycérophosphates (*Thèse pour le doctorat en pharmacie*, Paris, 1912).

TAFEL. — Sur la strychnine (*Annalen der chemie*, t. CCCI, 1898, p. 305).

THIBAUT. — Des alcaloïdes des strychnées (*Thèse d'agrégation de médecine*, Paris 1886).

UNION PHARMACEUTIQUE. — Sur le cacodylate de strychnine, année 1905, p. 133.

VITALI. — Méthylarsinate de strychnine (*Bolletino Chemico farmaceutico*, 1905, p. 230 et 271).

VULPIAN. — Leçons sur l'action physiologique des substances toxiques et médicamenteuses, Paris, 1882.

